

## Doença cardiovascular na mulher: fatos e mitos

Lucia Pimenta

Mestre em Cardiologia da Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ.  
Rotina médica da Unidade de Curta Permanência do Pró Cardíaco.  
Chefe da Divisão Clínica do INC Laranjeiras

A doença cardiovascular (coronariana, acidente vascular encefálico e outras conseqüências da aterosclerose) permanece a causa mais comum de morte de mulheres com idade acima de 50 anos na grande maioria dos países desenvolvidos. Estatísticas americanas mostram que ela é responsável pela morte de 500 000 mulheres/ ano e que este número corresponde ao dobro do número de mortes causadas por neoplasias<sup>1,4</sup>.

Estatísticas oficiais de mortalidade no país mostram o perfil diferenciado entre os sexos<sup>2</sup>. Os homens representam o maior contingente de vítimas da doença em todo o mundo. Já as mulheres brasileiras apresentam elevado risco de morte, muito maior do que em outras localidades, particularmente na faixa entre 45 e 64 anos, ou seja, em plena fase produtiva<sup>3</sup>.

A maioria dos estudos epidemiológicos que examinam morbidade e mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) baseia-se em modelos masculinos, e seus resultados têm sido extrapolados para a população feminina. Apenas a partir de 1980 reconheceu-se que as doenças cardiovasculares não se restringiam a causar morte e sofrimento à população masculina e sugeriu-se que as mulheres teriam peculiaridades relacionadas ao sexo, na presença dos fatores de risco, apresentação da doença, prognóstico e tratamento.

### Aspectos epidemiológicos da doença arterial coronariana

Apesar dos avanços científicos e tecnológicos registrados no país nas últimas décadas, que resultaram na incorporação de novos recursos de diagnóstico e tratamento, não houve, nos últimos

cinquenta anos, modificação significativa nos coeficientes de mortalidade por doença cardiovascular (DCV)<sup>2</sup>.

Dados epidemiológicos do Framingham Heart Study, o maior estudo epidemiológico sobre o assunto, mostram que a DCV é mais incidente em homens, com morbidade 6 vezes maior do que as mulheres, na faixa etária de 35 a 44 anos<sup>10</sup>. Entretanto, após os 45 anos a frequência no sexo feminino acelera rapidamente e a diferença é reduzida ao fator de 1 após os 75 anos, com tendência a superar o sexo masculino em idades avançadas<sup>10</sup>.

A coronariopatia na mulher é dependente da idade, manifestando-se cerca de 5 a 10 anos mais tardiamente do que no homem<sup>11</sup>. Este dado sugere que o grande gatilho para o seu desenvolvimento é a menopausa, com conseqüente queda dos hormônios ovarianos e a transição definitiva dos anos reprodutivos para os não-reprodutivos. Nesse estágio, a dita proteção do sexo feminino se perde, elevando-se em 4 vezes o risco de doença, quando comparada com a fase pré-menopausa<sup>12-14</sup>.

### Influência dos fatores de risco na incidência da doença arterial coronariana em mulheres

Os fatores de risco para a DAC são objeto de avaliação a partir do estudo de Framingham há pelo menos quarenta anos<sup>10</sup>. Desde então, a dislipidemia, o tabagismo, a hipertensão arterial e o diabetes melito são tidos como inquestionavelmente relacionados a esta doença. Outros fatores como hereditariedade, obesidade, estresse emocional e

vida sedentária também são apontados como fatores de risco menores<sup>10</sup>. Hoje entretanto sabemos que a prevalência e a magnitude dos efeitos dos vários fatores de risco diferem entre homens e mulheres. Além disso a mulher ainda é contemplada com a privação estrogênica ocorrida após a menopausa<sup>5,8,15</sup> com consequente aumento de risco de desenvolvimento de doença.

O diabetes melito é o mais forte preditor de risco em mulheres, capaz de negatar todo o efeito protetor conferido pelos hormônios sexuais, aumentando em até 7 vezes a chance de eventos coronarianos quando se comparam mulheres diabéticas e não-diabéticas e em até 4 vezes quando se comparam com homens diabéticos<sup>18,19</sup>. Uma vez presente no infarto agudo do miocárdio (IAM), o diabetes melito prolonga o tempo de internação, duplica o risco de reinfarto, quadruplica o de falência cardíaca<sup>5,20,21</sup> além de contribuir para resultados desfavoráveis após trombólise e após estratégias intervencionistas como angioplastia ou cirurgia de revascularização miocárdica<sup>20,22</sup>. Além de exacerbar os efeitos dos fatores de risco, exerce importante efeito independente na mortalidade global das mulheres, mesmo na fase pré-menopausa<sup>4,22</sup>.

A hipertensão arterial determina risco comparável entre os sexos. Tem alta prevalência na mulher idosa, expondo-as a maior incidência de insuficiência cardíaca, acidente vascular encefálico, angina do peito e infarto do miocárdio<sup>8,16,22</sup>.

Um dos grandes responsáveis pelo aumento na incidência da DAC nas mulheres é o tabagismo. Por sua ação antiestrogênica, o tabagismo antecipa a menopausa em 2 a 3 anos e aumenta em até 4 vezes o risco de angina do peito, IAM fatal e não-fatal<sup>16,19,22,24</sup>. As dislipidemias em geral são mais prevalentes nas mulheres do que nos homens, desencadeadas basicamente pela instalação da menopausa<sup>8</sup>. Com o declínio dos níveis de estrogênio, ocorrem mudanças no perfil lipídico, com queda do colesterol HDL e aumento progressivo do colesterol LDL, do colesterol total e dos triglicérides, favorecendo o aparecimento de DAC<sup>26,27</sup>.

Atualmente, sugere-se a possibilidade de atenuação do avanço, ou mesmo, regressão do processo aterosclerótico, tomando-se fundamental identificar mulheres com alta probabilidade de DAC que certamente muito se beneficiarão de estratégias que modifiquem seus fatores de risco, oferecendo-lhes oportunidade substancial de reduzir a morbimortalidade da DAC.

## **Apresentação clínica da doença arterial coronariana diferenciada por sexo**

A angina do peito é a manifestação inicial de DAC mais freqüente nas mulheres<sup>10</sup>. GUSTO II diferentemente dos homens nos quais o IAM supra foi a principal expressão clínica<sup>30</sup>, manifestação esta relacionada a presença de trombo oclusivo. Morte súbita e IAM raramente ocorreram em mulheres de menos de 55 anos de idade, mas após os 75 anos a freqüência desses eventos se iguala entre os sexos<sup>30</sup>. Por ser diagnosticada na maioria das vezes com base em critérios clínicos, a confiabilidade da angina do peito como sinal de DAC obstrutiva grave em mulheres é muito fraca. Quando presente, no estudo de Framingham ela era capaz de causar sintomas com grande limitação funcional, mas um evento coronariano grave ocorria em apenas 17% das mulheres contra 44% nos homens<sup>10</sup>. Estes resultados levaram à suposição de que angina do peito em mulheres era uma forma benigna de doença, com rara progressão para IAM fatal e não-fatal<sup>10</sup>.

Somente em 1981, com a publicação do estudo CASS (Coronary Artery Surgical Study), obtivemos informações mais definitivas<sup>5</sup>. Por meio de técnicas invasivas, observou-se que apenas 50% das mulheres com dor no peito do tipo anginosa apresentavam DAC significativa, comparadas a 83% dos homens<sup>5</sup>. Os restantes 50% compreendiam dor de origem não coronariana ou sem relação com obstrução de coronárias, tão freqüentes no sexo feminino, como espasmo esofágico, prolapso mitral, angina microvascular e inúmeras outras causas<sup>31,32</sup>. Assim, nas mulheres, dor no peito como sintoma isolado deixou de ser um indicador sensível e específico para inferir diagnóstico de coronariopatia obstrutiva grave, havendo necessidade do emprego de métodos complementares para afirmá-la ou negá-la.

Na verdade, o estudo de Framingham constatou apenas a menor prevalência de DAC em mulheres jovens, ignorando o fato de que, em idade avançada, os resultados se igualam para mulheres e homens, com freqüência similar de IAM<sup>4</sup>. Recentemente estes resultados foram reproduzidos pelo estudo de Stockholm que mostrou que 44% das mulheres com angina instável não exibiam doença coronariana oclusiva.

O IAM como manifestação clínica inicial no estudo de Framingham foi menos freqüente em mulheres (38% contra 50% dos homens)<sup>10</sup>. Embora com apresentação clínica similar em ambos os sexos, o IAM teve prognóstico significativamente pior nas mulheres, com maior mortalidade: 39% contra 31% nos homens. Vários relatos que abordam diferenças

nos resultados após IAM confirmam estes achados. Trabalho que realizamos com 600 pacientes consecutivos com IAM mostrou mortalidade hospitalar 2 vezes maior nas mulheres comparadas aos homens. Esta diferença se mantinha após correção para todos os fatores de risco apontando o sexo feminino com um fator independentemente relacionado à mortalidade hospitalar no IAM. Recentemente Viola e col analisando uma grande amostra de pacientes com IAM observou comportamento curioso. No subgrupo com idade < 50 anos a mortalidade era 2 vezes maior e esta diferença diminuía progressivamente com o aumento da idade, de forma que após os 74 anos a diferença não mais existia. Este resultado sugere que mulheres jovens possam ter uma forma mais agressiva de doenças com envolvimento de mecanismos fisiopatológicos outros que não a doença oclusiva já bem conhecida.

Com relação ao curso clínico o GUSTO IIb também mostrou que independentemente da síndrome clínica de apresentação as mulheres mais freqüentemente evoluem com Insuficiência cardíaca congestiva, apesar de maiores frações de ejeção, conferindo a presença de disfunção diastólica como mecanismo desencadeante. Os resultados obtidos não se correlacionaram com diferenças angiográficas, pois as mulheres consistentemente apresentavam-se com estenoses menos graves.

Pela análise dos resultados do GUSTO I e INJECT sugere-se que a maior mortalidade hospitalar nas mulheres (2 vezes em média) se deva basicamente à evidência de morte mais precoce em homens, ainda em fase pré-hospitalar. A morte de um número desproporcional de homens neste momento pode determinar um viés de seleção nos estudos clínicos que envolvam a fase hospitalar. Nestes estudos 50% das mortes ocorreram nas primeiras 24h e a população masculina teve um tempo de morte 1,7h mais cedo do a feminina. Esta diferença foi mais marcante naqueles com idade abaixo de 65 anos que morreram 2,4h mais precocemente. O mecanismo de morte não foi avaliado, entretanto como o uso de desfibrilação foi significativamente mais freqüente em homens (43 x 32%), extrapolou-se que a diferença no tempo de morte seria consequente a diferentes complicações pós IAM em homens e mulheres.

### **Aspectos do diagnóstico da doença arterial coronariana em mulheres**

Existe, na literatura, forte consistência de que mulheres com dor no peito ou DAC estabelecida submetem-se a menos procedimentos invasivos

diagnósticos e terapêuticos do que seus pares masculinos<sup>37-42</sup>. Tais estudos falham em delinear se essas diferenças são apropriadas ou não, levantando-se a questão da subutilização de recursos nas mulheres ou a superutilização dos mesmos nos homens<sup>43</sup>.

A avaliação diagnóstica nas mulheres pode ser limitada pela documentada diminuição da acurácia dos testes diagnósticos, retardando seu reconhecimento, impedindo seu tratamento em fases iniciais, contribuindo para resultados desfavoráveis após o IAM<sup>4,44</sup>. Testes diagnósticos com respostas específicas aplicadas de maneira diferenciada entre os sexos certamente melhorariam a precisão dos resultados, antecipando o diagnóstico<sup>45-47</sup>.

O método ideal para avaliar mulheres com suspeita de DAC ainda é incerto. O teste ergométrico é um exame útil, com sensibilidade em torno de 70%, mas com valor preditivo fraco (em torno de 50%), levantando o questionamento sobre sua importância no diagnóstico de DAC no sexo feminino<sup>4,9,44</sup>. Testes de imagem como a ecocardiografia e a cintigrafia miocárdica vieram aumentar a acurácia diagnóstica<sup>44,47,48</sup>. Ambos os exames apresentam melhor sensibilidade e especificidade, mostrando-se promissores, principalmente nas populações femininas com alta probabilidade de doença, embora não se tenha ainda resolvido a questão da atenuação da imagem pela mama, como probabilidade de falsear os resultados<sup>9,44</sup>.

Hoje em dia, na observação de mulheres com suspeita de DAC, tem crescido cada vez mais a análise baseada em princípios bayesianos proposta em 1983 por Pryor e cols., onde o valor preditivo de um resultado positivo dependerá da probabilidade pré-teste da doença, levando-se em conta a idade, o sexo e as condições co-mórbidas associadas<sup>49,50</sup>. Assim, devido à menor probabilidade de doença nas mulheres do que nos homens, por sua menor prevalência, um teste alterado em mulher jovem com dor no peito mais provavelmente representará um teste falso positivo, assim como um teste normal terá alto valor preditivo de que a dor não é de origem coronariana. A aceitação da análise baseada na formulação de Bayes certamente nortearia melhor o acesso, ou não, das mulheres aos testes invasivos, quando necessários<sup>50</sup>.

## Aspectos do tratamento da doença arterial coronariana em mulheres

Além de diferenças nos fatores de risco, na apresentação e no prognóstico da doença, no acesso e na resposta aos métodos de diagnóstico, também existem peculiaridades nas respostas das mulheres às diversas técnicas de reperfusão e revascularização miocárdica.

Numerosos estudos que avaliaram os resultados da revascularização miocárdica (RVM) e angioplastia transluminal percutânea (ATC) mostram maior taxa de complicações e mortalidade em mulheres<sup>55-61</sup>, duas vezes maior do que no sexo masculino. Os fatores possivelmente envolvidos são idade avançada, freqüente associação de fatores de comorbidade, constatação de doença evolutivamente mais grave com maior grau de disfunção ventricular esquerda.<sup>60</sup> Outros estudos correlacionam este mau resultado nas mulheres com o achado de menor patência dos enxertos. Se os desfechos clínicos estão ou não relacionados à patência dos enxertos ainda é incerto. Sugere-se também que o pior resultado clínico em mulheres deve-se à rápida progressão da aterosclerose em artérias nativas muito mais que oclusão precoce de pontes<sup>cabadas</sup>. O que se tem observado, contudo, é uma menor freqüência de revascularização completa em mulheres, com maior incidência de IAM e angina pós-operatória, atribuída em estudos precoces ao menor tamanho e diâmetro luminal das artérias coronárias, relacionados ao menor tamanho corporal das mulheres<sup>56,62,cabadas</sup>. Atualmente, com o aprimoramento das técnicas cirúrgicas e da proteção miocárdica, e utilização mais rotineira dos enxertos arteriais, os resultados cirúrgicos melhoraram tanto em homens quanto em mulheres. É possível que diferenças ligadas ao sexo estejam menos marcantes e o sexo feminino possa não mais ser considerado um preditor independente de maus resultados.<sup>cabadas</sup><sup>56</sup>. Felizmente, após sucesso cirúrgico, a sobrevida tardia é comparável entre os sexos<sup>58,61,cabadas</sup>.

Estudos iniciais sobre ATC mostram resultados assustadores. O 1º registro multicêntrico realizado pelo Instituto Nacional de Saúde dos USA verificou que mulheres apresentam menor taxa de sucesso angiográfico com maior incidência de complicações peri-procedimento (10 vezes mais que os homens), e maior mortalidade<sup>63,65</sup>. No 2º registro, a mortalidade hospitalar ainda foi significativamente maior nas mulheres, pois apesar do aprimoramento tecnológico e a incorporação de nova geração de materiais, as indicações clínicas tornaram-se mais complexas. Na era dos stents, novas informações estão disponíveis. O índice de sucesso angiográfico,

a taxa de reestenose e a sobrevida em 2 anos foi similar em homens e mulheres, entretanto o índice de insucesso periprocedimento, a mortalidade hospitalar e a taxa de complicações vasculares permaneceram significativamente maiores nas mulheres.

Estes resultados não devem entretanto desestimular a indicação de angioplastia para as mulheres, uma vez que bons achados também estão disponíveis. Quando a angioplastia coronariana é realizada na fase aguda do IAM, homens e mulheres se beneficiam igualmente, com mortalidade e sobrevida livre de sintomas tardios indistinguíveis entre os sexos<sup>66,67</sup>.

Parece que o índice de insucesso também tem sido modificado com o amadurecimento tecnológico, com a incorporação de novos equipamentos e maior experiência dos hemodinamicistas, oferecendo, indistintamente, as mesmas oportunidades para homens e mulheres.

Resultados baseados em estudos epidemiológicos indicam diferenças entre os sexos. Se o entendimento das particularidades da doença na mulher e os recentes avanços diagnósticos e terapêuticos têm alterado os índices de sucesso e insucesso são questões que permanecem controversas e que ainda estão em fase de especulação.

## Referências bibliográficas

- 1 Farmer JA, Gotto AM. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. In: Braunwald E. Heart Disease: A Text of cardiovascular medicine. 5<sup>th</sup> ed Philadelphia: W.B. Saunders Company 1997: 1126-60
- 2 Kuhn FE, Rackley CE. Coronary artery disease in women. Arch Intern Med 1993; 153:2626-36
- 3 Brasil-Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. CENEPI. Dados epidemiológicos e assistência médica. In: Mortalidade Brasil 1992
- 4 Lotufo PA. Doenças cardiovasculares no Brasil: por que altas taxas de mortalidade entre mulheres? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1996; 6:667-71
- 5 Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes. A 26-year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111:382-90
- 6 Aldrighi JM, Melo NR, Wehba S, Bueno JGR, Piha T. Doença cardiovascular e climatério. In: Pinotti JA Halbe HW, Hegg R. Menopausa 1ª ed Editora Roca Ltda, 1995:269-71

7. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265:1861-7.
8. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325:756-62
9. The writing group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273:199-208
10. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, Wenger NK, Whisnant JP. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88:1999-2009
11. Wenger NK. Coronary heart disease in women: risk factors, prevention and treatment. *Cardiology special edition* 1997; 3:59-63
12. Wenger NK. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 1996; 6:672-80
13. Eaker ED, Packard B, Wenger NK, Clarkson TB, Tyroler HA. Coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1988; 61:641-44.
14. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995; 332:1758-66.
15. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ and the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction study group. *JACC* 1993; 21:920-25.
16. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG on Behalf of GISSI-2 investigators. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1788-94.
17. Wenger NK. Gender differences in coronary risk and risk factors. In: *Prevention of heart disease in women: special issues* 1997; 387-411
18. Wenger NK. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. *AJH* 1995; 8:945-95
19. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329:247-56
20. Soyamos BC, Marcil M, Wesolowska E, Gilfix EM, Lespérance J, Campeau L. Relation of coronary artery disease in women < 60 years of age to the combined elevation of serum lipoprotein (a) and total cholesterol to high-density cholesterol ratio. *Am J Cardiol* 1993; 72:1215-19
21. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley C. Usefulness of the total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting angiographic coronary disease in women. *Am J Cardiol* 1991; 68:1646-50
22. Gordon EEI. Coronary artery disease in women: the role of imaging diagnostic. *Echocardiography* 1993; 10:321-30
23. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999; 341: 226-32
24. Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61:1338-43
25. Cannon RO. Chest pain with normal coronary angiograms. In: Fuster V, Ross R and Topol EJ. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996
26. Al-Khalili F, Svane B, Wamala SP, Orth-Gomir K, Rydin L et al. Importance of risk factors and exercise testing for prediction of significant coronary artery stenoses in women recovering from unstable coronary artery disease: the Stockholm Female Coronary Risk Study. *Am Heart J* 2000; 139: 971-978
27. Pimenta L, Bassan R, Potsch A, Soares JF, Albanesi FM. É o sexo feminino um preditor independente de mortalidade hospitalar no infarto agudo do miocárdio? *Arq bras Cardiol* 2001; 77:37-43
28. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 341:217-25
29. Rieves D, Wright G, Gupta G, Shacter E. Clinical Trial (GUSTO-1 and INJECT) Evidence of earlier death for men than women after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 147-53b
30. Chiriboga DE, Yarsebski J, Goldberg RJ, Chen Z, Gurwitz J, Gore JM, Alpert JS, Dallen JE. A community-wide perspective of gender differences and temporal trends in the use of diagnostic and revascularization procedures for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1993; 71:268-73
31. Wenger NK. Coronary heart disease: Diagnostic decision making. In Douglas, PS. *Cardiovascular Health and Disease in women*. 1<sup>st</sup> ed: W.B. Saunders Company, 1993: 25-42
32. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991; 325:221-5
33. Iwasaka T, Nakamura S, Sugiura T, Tarumi N, Yuasa F, Morita Y, Wakayama Y, Inada M. Difference between women and men in left ventricular pump function during predischage exercise test after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 73:11-5
34. Tobin JN, Wassertheil-Stoller S, Wexler JP, Steingart RM, Budner N, Lense L, Wachspress J. Sex bias in considering coronary bypass surgery. *Ann Intern Med*, 1987; 107:19-25
35. Steingart RM, Packer M, Hamm P, Cogliase ME, Gersh B et al. Sex differences in the management of coronary artery disease. Survival and ventricular enlargement investigators. *N Engl J Med* 1991; 325:226-30

36. Maynard C, Litwin PE, Martin JS, Weaver WD: Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992; 152:972-76
37. Fetters JK, Peterson ED, Shaw LJ, Newery K, Callif RM. Sex-specific differences in coronary artery disease risk factors, evaluation, and treatment: Have they been adequately evaluated? *Am Heart J* 1996; 131:796-813
38. Okin PM, Kligfield P. Gender specific criteria and performance of the exercise electrocardiogram. *Circulation* 1995; 92:1209-16
39. Okin PM, Kligfield P. Identifying coronary artery disease in women by heart rate adjustment of ST-segment depression and improved performance of linear regression over simple averaging method with comparison to standard criteria. *Am J Cardiol* 1992; 69:297-302
40. Hendel RC, Chen MH, L'Italien G J, Newell JB, Paul SD et al. Sex differences in perioperative and long-term cardiac event-free survival in vascular surgery patients: an analysis of clinical and scintigraphic variables. *Circulation* 1995; 91:1044-51
41. Miller, DD. Evaluation of coronary artery disease in women. *Current opinion in cardiology* 1996; 11:447-53
42. William MJ, Marwick TH, O'Gorman D, Foale RD. Comparison of exercise echocardiography with an exercise score to diagnose coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1994; 74:435-8
43. Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, Callif RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983; 75:771-80
44. Melin JA, Wijns W, Vanbutssele RJ, Robert A, De Coster P, Brausser IA, Beckers C, Detry JMR. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985; 71:535-42
45. Davis KB, Alderman EL, Kosinski AS, Passamani E, Kennedy JW. Early mortality of acute myocardial infarction in patients with and without prior coronary revascularization surgery. *Circulation* 1992; 85:2100-9
46. Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, Fritz JK, Myers W, Mudd JG, Ryan TJ. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation* 1981; 63:793-802
47. Weintraub WS, Wenger NK, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients. *Circulation* 1993; 88:79-86
48. Eysmann SB, Douglas PS. Reperfusion and revascularization strategies for coronary artery disease in women. *JAMA* 1992, 268:1903-7
49. Loop FD, Golding LR, Macmillan JP, Cosgrove DM, Lytle BW, Sheldon WC. Coronary artery surgery in women compared with men: Analyses of risks and long-term results. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1:383-90
50. Alen JK, Blumenthal RS. Coronary risk factors in women six months after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1995; 75:1092-5
51. Rahimtoola SH, Bennett AJ, Grunkemeier GL, Block P, Star A. Survival at 15 to 18 years after coronary bypass surgery for angina in women. *Circulation* 1993; 88:71-8
52. Tan ES, van der Meer, Kam PJ, Dunselman PHJM, Mulder BJM et al. Worse clinical outcome but similar graft patency in women versus men one year after coronary bypass graft surgery owing to an excess of exposed risk factors in women. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1760-8
53. Kannam JP, Levy D, Larson M, Wilson PWF. Short stature and risk for mortality and cardiovascular disease events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90:2241-7
54. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM from the National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty registry. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. *Circulation* 1993; 87:720-7
55. Bell MR, Holmes DR, Berger PB, Garratt KN, Bailey KR, Gersh BJ. The changing in-hospital mortality of women undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. *JAMA* 1993; 269:2091-5
56. Casale PN, Whitlow PL, Franco I, Grigera F, Pashkov EJ, Topol EJ. Comparison of major complication rates with new atherectomy devices for percutaneous coronary intervention in women versus men. *Am J Cardiol* 1993; 71:1221-3
57. Alfonso F, Hernández R, Bañuelos C, Fernández-Ortiz A, Escaned J et al. Initial results and long term clinical and angiographic outcome of coronary stenting in women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 86: 1380-3b
58. Vacek JL, Rosamond TL, Kramer PH, Cruse LJ, Porter CB, Robuck DW, White JL, Beauchamp GD. Sex-related differences in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993; 126:521-5
59. Bell MR, Grill DE, Garratt KN, Berger PB, Gersh BJ, Holmes DR. Long-term outcome of women compared with men after successful coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91:2876-81b